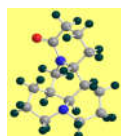


接上PPT文件



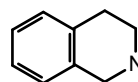
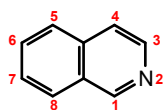
十一、苄基四氢异喹啉类生物碱 Benzyl tetrahydroisoquinoline alkaloids



1



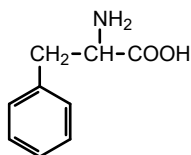
异喹啉
isoquinoline



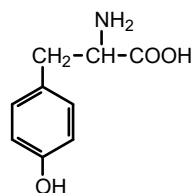
四氢异喹啉
tetrahydroisoquinoline

▶ 此类生物碱生物合成的前体物是：

苯丙氨酸
phenylalanine



酪氨酸
tyrosine



👉 此类生物碱数量较多、结构类型复杂、分布较广、药用价值大，已确定结构约 2,400 多个。

2

本类生物碱数量较多、结构类型复杂。

此类生物碱主要分布在木兰科、防己科、大戟科、樟科、马钱科、番荔枝科、马兜铃科、小檗科、罂粟科、芸香科等植物中。



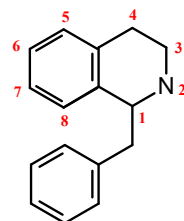
👉 按 C 骨架又分 15 小类，但主要有以下 7 种。后面简要介绍。



3

**(一) 苄基四氢异喹啉类生物碱
(benzyltetrahydroisoquinolines)**

数量较多、结构类型复杂，但生源关系明确。

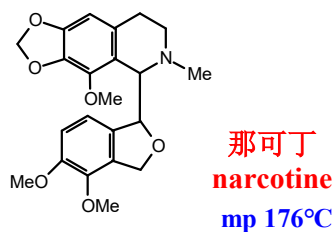
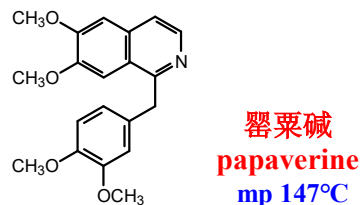
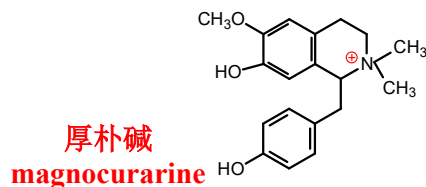


1-苄基四氢异喹啉
1-benzyltetrahydroisoquinoline

▲ 非常重要的一类生物碱。

4

例：几个重要的苜基四氢异喹啉类生物碱。

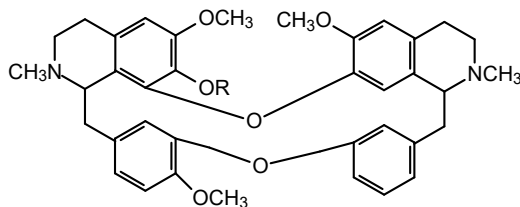


5

(二) 双苜基四氢异喹啉类
(bisbenzyltetrahydroisoquinolines)

由含苜基异喹啉骨架的分子通过酚氧化
偶联产生醚氧键而成的二聚体或多聚体。

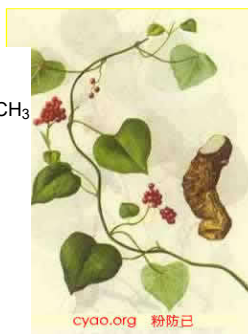
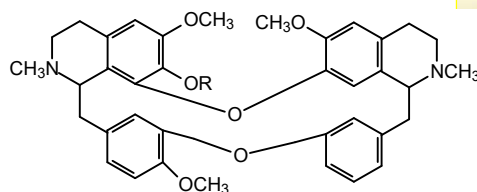
例：



见下页例

6

例：从防己科植物粉防己 (*Stephania tetrandra* S. Moore) 根中分离得到的生物碱。



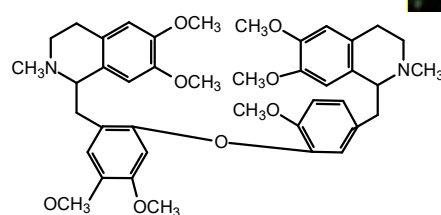
防己诺林 R=H
(fangchinoline)

汉防己甲素 R=CH₃
(tetrandrine)

 具有一定的抗菌及抗肿瘤活性。

7

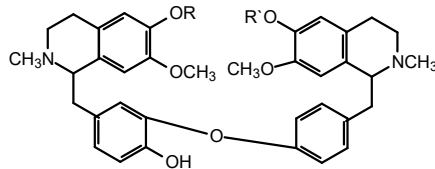
例：从毛茛科紫唐草 *Thalictrum dasycarpum* 中得到的厚果唐松草碱 (thalicarpine)。



 具有一定的抗肿瘤活性。

8

例：从植物山豆根 *Vietnamese Sophora Root* 中得到的山豆根碱和去甲山豆根碱。



山豆根碱
dauricine

R = R' = CH₃

去甲山豆根碱
dauricinoline

R = CH₃ R' = H



具有清火、解毒、消肿、止痛等作用。

课外阅读：

李厚聪, 袁德培, 刘圆.

山豆根属植物化学成分与生物活性研究进展

[J]. 中草药, 2014, 45(23):3486-3493.



作者单位：湖北民族学院中医药学院

山豆根属植物化学成分与生物活性研究进展

李厚聪¹, 袁德培¹, 刘圆²
1. 湖北民族学院中医药学院, 湖北 恩施 445000
2. 西南民族大学医药研究院, 四川 成都 610041

摘要: 豆科 (Fabaceae) 山豆根属 *Echovista* J. Benn. 植物的化学成分主要为黄酮类、生物碱类、甾类化合物, 具有抗肿瘤、抗 HIV 活性、抗血小板聚集、中枢抑制、抗氧化、调血脂、抗菌等活性。综述了国内外山豆根属 4 种植物山豆根 *E. japonica*、长浮山豆根 *E. formosana*、伏毛山豆根 *E. horafieldii*、管等山豆根 *E. tubulosa* 的化学成分及生物活性研究进展, 为该属植物的研究与利用提供理论依据。

steroids compounds. Modern pharmacological studies have shown that the species in *Echovista* J. Benn have antitumor, anti-HIV, antiplatelet aggregation, central inhibition, anti-oxidant, reducing blood lipids, and antibacterial activities. This article mainly reviewed the research advances in the chemical constituents and their biological activities of the plants in *Echovista* J. Benn.

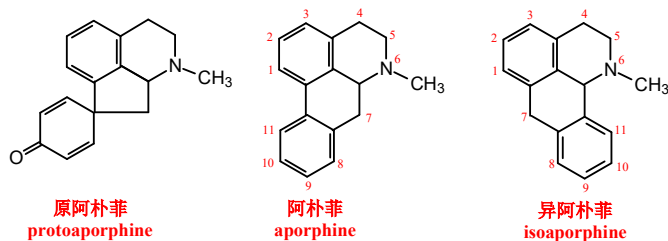
Key words: *Echovista* J. Benn; flavonoids; alkaloids; antitumor; anti-HIV

山豆根属 *Echovista* J. Benn 植物是豆科 (Fabaceae) 中的一个亚属, 全世界共有 4 种 3 变种, 分布于中国、印度、印度尼西亚、日本、韩国、老挝、尼泊尔、泰国、越南及我国东南至喜马拉雅。我国有 4 种 2 变种, 分别为山豆根 *E. japonica* Hook. f. ex Regel (A), 台湾山豆根 *E. formosana* (Hayata) Ohwi (B), 伏毛山豆根 *E. horafieldii* (Lesch.) Benn. (C), 管等山豆根 *E. tubulosa* Dunn (D) [原变种 *E. tubulosa* var. *tubulosa*, 长浮山豆根 (变种) *E. tubulosa* Dunn var. *longiracemosa* (S. Lee & H. Q. Wen) C. Chen 及短等山豆根 (变种) *E. tubulosa* Dunn var. *brevisilica* C. Chen]。我国是该属的分布中心^[1-3]。本属植物均为药用植物, 主要含有黄酮类、生物碱类、甾类成分, 现代药理研究表明该属植物具有抗肿瘤、

抗 HIV 活性、抗血小板聚集、中枢抑制、抗氧化、调血脂、抗菌等活性。为进一步研究开发该属植物, 现对其国内外化学成分和生物活性研究进展进行分析。
1 化学成分
山豆根属的现代研究始于 20 世纪 30 年代, 迄今为止, 报道的化学成分共有 153 种, 其中黄酮类成分共 86 种, 挥发油类 40 种, 还含有部分生物碱类、少量的甾类及木酚素、叶绿素等其他成分。
1.1 黄酮类
山豆根属植物中富含黄酮类成分, 特别是异黄酮类, 目前为止, 已从该属植物中分离到 86 个该类化合物 (1~86) (表 1 和图 1), 其中包括 37 个异黄酮, 24 个黄酮, 除 trifolirhizin 含糖苷, 其他均以

(三) 原阿朴啡类生物碱：阿朴啡类和异阿朴啡类
(aporphines: proaporphines & isoproaporphines)

其结构特点是：含有一个菲核骨架。

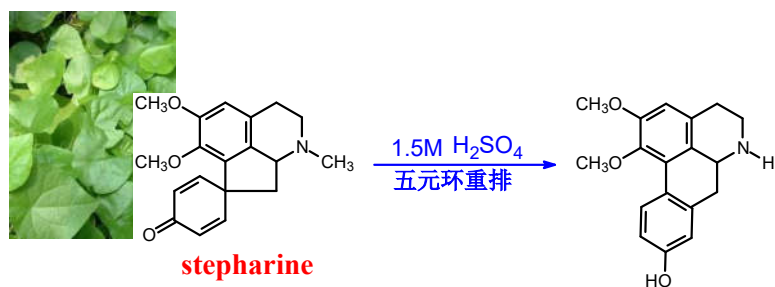


☞ 原阿朴啡型碱被认为是阿朴啡型碱的前体。

☞ 此两类生物碱常共存在同一植物中。

11

例：共存于防己科植物千金藤 *Stephania japonica* (Thunb.) Miers. 中的两个生物碱的转化。

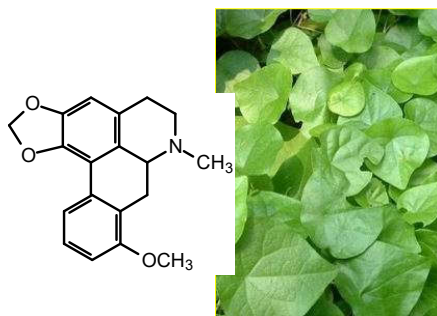


☞ 原阿朴啡型碱被认为是阿朴啡型碱的前体。

☞ 此两类型生物碱常共存在同一植物中。

12

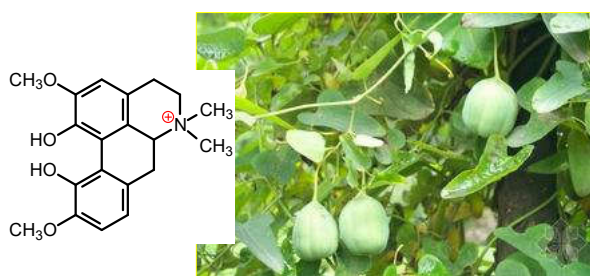
例： 共存在于防己科植物千金藤 *Stephania japonica* (Thunb.) Miers. 中的千金藤碱 (stephanine) 。




 具有中枢抑制、抗癌及降压、解痉等活性。

13

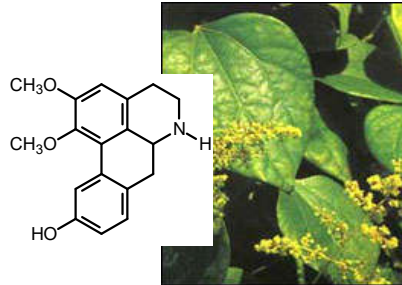
例： 存在于马兜铃 *Aristolochia debilis* 中的木兰碱 (magnoflorine) 。



 具有抗炎、降压、抗生育、抗病毒及杀虫等作用。

14

例：存在于防己科植物青藤 *Caulis Sinomenii* 中的土藤碱（tuduranine）。



具有抗炎、利尿等作用。

课外阅读：

辛爱一，柳军玺，邸多隆。

阿朴菲类生物碱研究进展

[J]. 中草药, 2018, 49(3): 712-724.



作者单位：中科院兰州化物所

• 综述 •

阿朴菲类生物碱研究进展

辛爱一^{1,2}, 柳军玺^{1*}, 邸多隆¹

1. 中国科学院兰州化物所, 中国科学院西北特色植物资源化学重点实验室, 甘肃省天然药物重点实验室, 甘肃兰州 730000

2. 中国科学院大学, 北京 100049

这类天然产物及其衍生物是发现治疗药物、生源合成途径、天然有机合成方法、天然物参考标准。

关键词

(2-3)

Laboratory for Natural Medicine of Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China

Abstract: Aporphine alkaloids belong to isoquinoline alkaloids and have a wide range of physiological activities. These natural products and their derivatives are the lead compound of the novel drug for the treatment of various diseases. Based on many literatures, the plant distribution, biosynthetic pathway, natural organic synthesis methods and pharmacological activities of these aporphine alkaloids have been summarized in this paper, which would supported the deeply development about the pharmaceutical research based on the aporphine alkaloids.

Key words: aporphine alkaloids; plant resource distribution; biosynthetic pathways; natural organic synthesis; isoquinoline alkaloids

在现代医药科技高速发展的今天, 传统医学由于独特的治疗机制和悠久的历史积淀, 仍然是一种不可或缺的治疗手段。鉴于其安全、有效、证据可信、中药及其有效成分仍然对人类生命健康提供巨大的保障, 生物碱是一大类植物次代谢产物, 具有广泛的植物分布和丰富的化学结构类型, 其独特的药理活性是人们关注和研究的主要原因之一。阿朴菲类生物碱属于异喹啉类生物碱, 是天然生物碱的一个重要类型, 在自然界中广泛分布并具有重要生物学活性。在自然界中已经分离得到的阿朴菲类生物碱已经有 500 多种, 阿朴菲类生物碱的生理活性和化学结构特征方面的研究已经取得了相当大的进展^[1], 考虑到阿朴菲类生物碱的结构特点

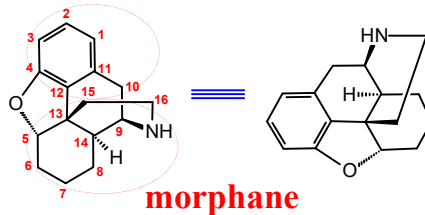
(图 1), 其具有很典型的四环特殊结构, 如果有不同的氧化态和取代基, 该类化合物必然具有广泛的生理学活性。如非选择性的 2 种多巴胺能阻滞剂, 即阿朴吗啡(1)用于治疗帕金森综合征, 酪氨酸碱(2)表现出了抗痉挛和调节血压的功效^[2], 研究表明阿朴菲类生物碱具有抗肿瘤、抗疟疾、抗血小板聚集和血管舒张等活性^[3], 阿朴菲类生物碱既能够从天然产物中分离纯化得到, 又基于通过天然有机合成和化学结构修饰得到, 其结构多变且具有相同的和相对简单的母体结构, 化学结构的多样性特点必然导致其生物活性的广泛性, 使得阿朴菲类生物碱具有很好的开发利用价值和较为广阔的药学应用前景。因此, 有必要对阿朴菲类生物碱的植物分布、

收稿日期: 2017-05-13
基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21425224)
作者简介: 辛爱一 (1991—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为天然产物化学, Tel: 17841515431 E-mail: xinaiyi@lzbpc.cn
*通信作者: 柳军玺 (1972—), 男, 硕士生导师, 研究员, 研究方向为天然产物化学, Tel: 0931-2668212 E-mail: ljbpc@lzbpc.cn

(四) 吗啡烷 (morphane) 类生物碱

结构特点:

既属于**苕基异喹啉衍生物**，又是**菲**的部分饱和衍生物。

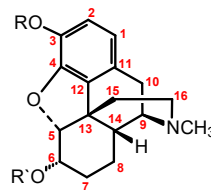


☞ 主要分布在罂粟科和防己科植物中。

17

例: 存在于罂粟 (*Papaver somniferum* L.) 中的吗啡烷类生物碱。



morphine	R=R'=H	$\Delta^{7(8)}$
codeine	R=CH₃ R'=H	$\Delta^{7(8)}$
thebaine	R=R'=CH₃	$\Delta^{6(7),8(14)}$
heroin	R=R'=CH₃CO	$\Delta^{7(8)}$





☞ **吗啡**是最早 (1805年) 得到单体的生物碱, 1847年确定分子式, 1925年确定结构, 1952年完成全合成。

☞ **海洛因**是吗啡经乙酸酐处理后生成的二乙酸酯 (mp171~172°C), 毒品。

18


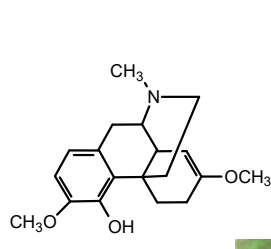


作业：
绘出吗啡碱的化学结构。



19

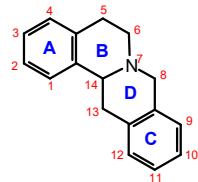
例：从植物青藤或汉防己的干燥根中提取分离得到的青藤碱（sinomenine）。



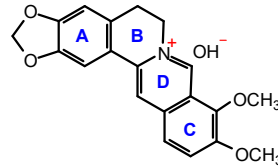
具有显著的镇痛和消炎作用。

20

**(五) 原小檗碱类生物碱 (proto-berberines)
& 小檗碱类生物碱 (berberines)**



**原小檗碱
protoberberine**

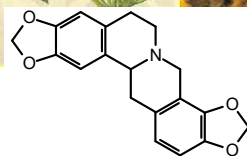
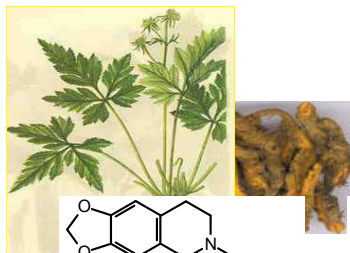


**小檗碱
berberine**

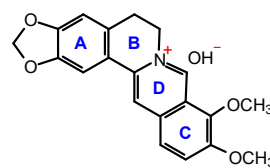
▶ 二者的区别在于 D 环氢化的程度不同。

21

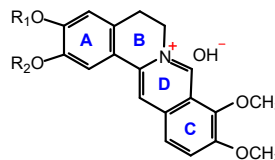
例：存在于毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch 根部中的生物碱。



**四氢黄连碱
tetrahydrocopsine**




**小檗碱 (黄连素)
berberine**



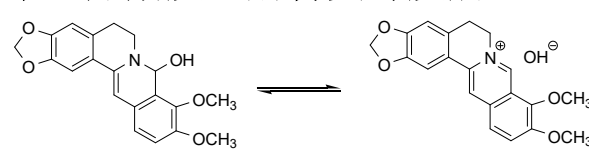
**巴马亭 (palmatine) $R_1=R_2= -CH_3$
药根碱 (jatrorrhizine) $R_1= -CH_3 R_2= H$**

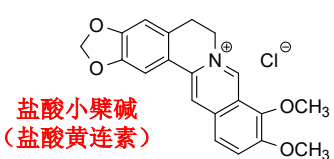
👉 其中以小檗碱 (黄连素) 为多, 含量达~5%。

22




含有小檗碱（黄连素）的中药常用 来治疗痢疾、肠胃炎等疾病。






盐酸小檗碱
(盐酸黄连素)

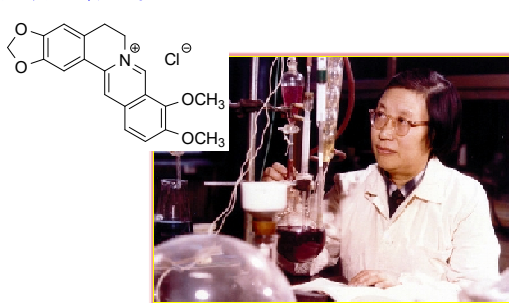
◆ 现代药理学研究表明：黄连素具有显著的抗心力衰竭、抗心律失常、降低胆固醇、抗制血管平滑肌增殖、改善胰岛素抵抗、抗血小板、抗炎等作用，因而在心血管系统和神经系统疾病方面将可能有广泛、重要的应用前景。



23

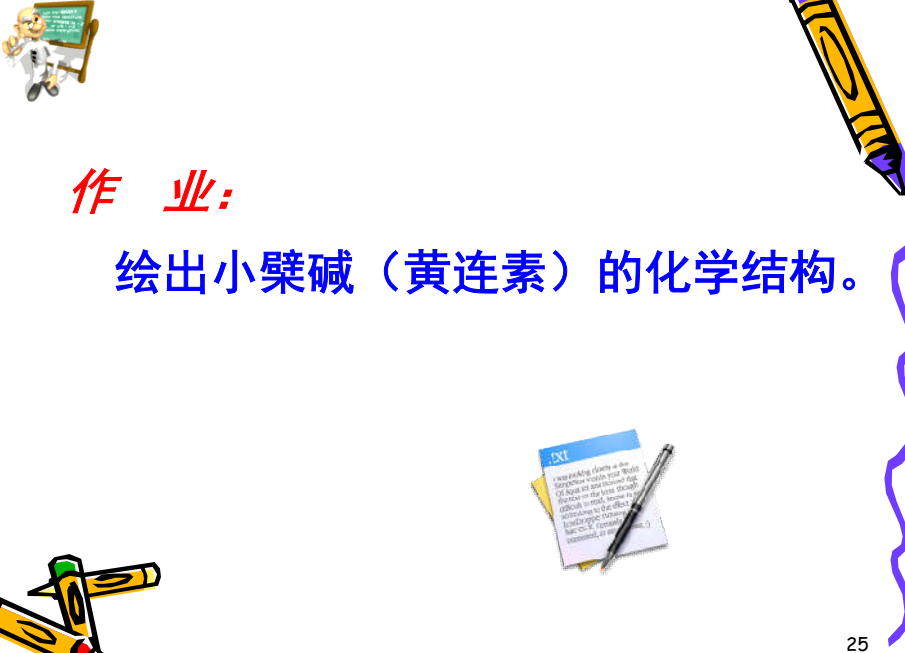


上世纪70年代，我国化学制药专家、中国工程院院士安静娴曾经主持完成了一条黄连素的全合成路线。



安静娴（1929-2015）

24



作业：
绘出小檗碱（黄连素）的化学结构。

25

例：存在于罂粟科植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 根茎中的延胡索乙素（四氢巴马亭，tetrahydropalmatine）。

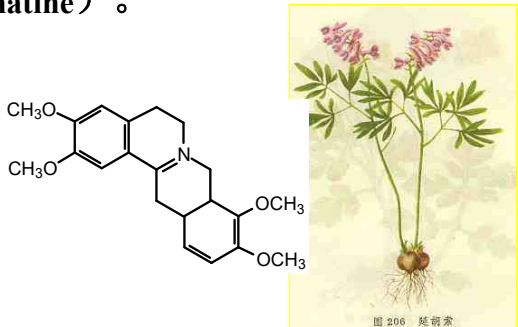

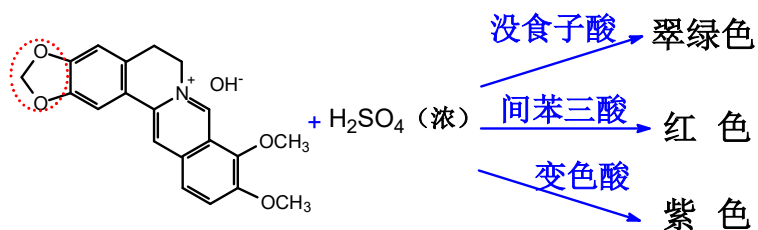
COC1=CC=C2C(=C1)CN(C2)CC3=CC=C(C=C3)OC

图 206 延胡索

 具有镇痛、镇静作用。

26

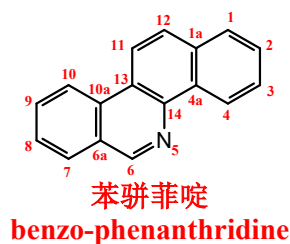
Labat's 反应:



▲ 具有亚甲二氧基 (methylenedioxy) 结构的化合物，可发生以上颜色反应。

27

(六) 菲啶类生物碱 (phenanthridines)

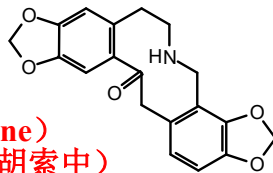


☞ 此类生物碱数量不太多。

28

* (七) 普罗托品 (protopine, 原托品碱) 类生物碱

从生源认为是苜基异喹啉类生物碱的中间体。



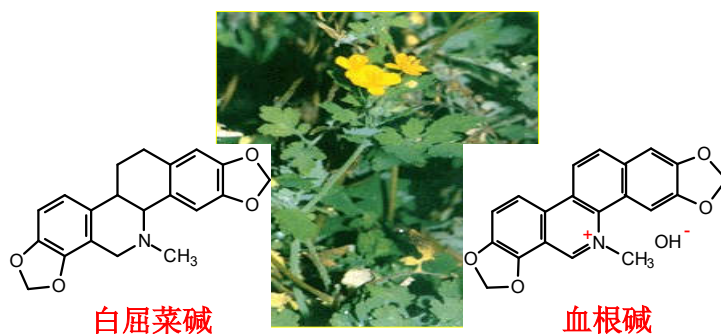
普罗托品 (protopine)
(mp207°C, 存在延胡索中)

▲ 有一个含N的十元环结构, 并无异喹啉环的存在, 因此不是真正的异喹啉的衍生物。

☞ 常与异喹啉类衍生物共存于同一植物中。

29

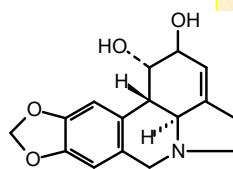
例: 存在于罂粟科植物白屈菜 *Chelidonium majus* L. 中的白屈菜碱 (chelidonine) 和血根碱 (sauguarine)。



☞ 具有消炎、镇痛作用。

30

例：存在于植物石蒜 *Shorttube Lycoris* 中的石蒜碱（lycorine）。

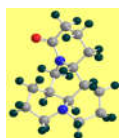


 具有催吐、解痉及抗阿米巴虫等作用。

31



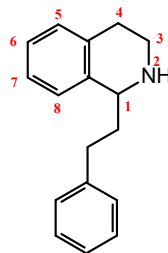
十二、苯乙基四氢异喹啉类生物碱 Phenethyl tetrahydroisoquinoline alkaloids



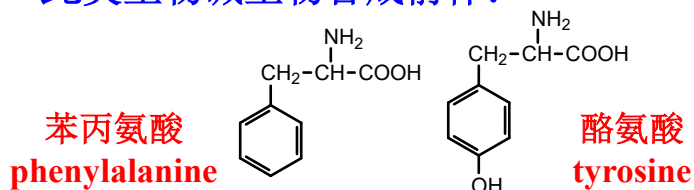
32



苯乙基四氢异喹啉：
(phenethyl tetrahydroisoquinoline)



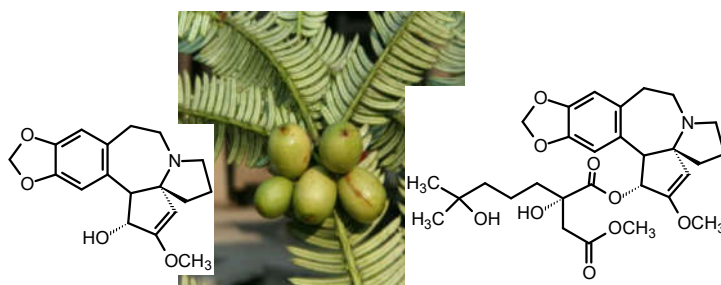
此类生物碱生物合成前体：



👉 此类生物碱数量也不太多，主要分布在百合科、罂粟科、三尖杉科等植物中。

33

例：从于植物三尖杉 *Cephalotaxus* 中得到的生物碱。

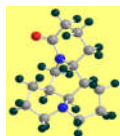


👉 具有抗癌活性。

34



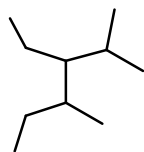
十三、吐根碱类生物碱 Emetine alkloids



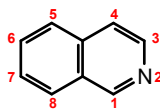
35



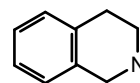
此类含一个四氢异喹啉环和一个裂环烯醚萜开环的结构片段，两部分骈合形成基本骨架。



裂环烯醚萜
secoiridoid



异喹啉
isoquinoline



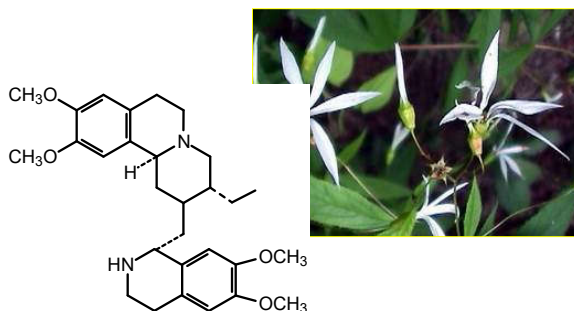
四氢异喹啉
tetrahydroisoquinoline

此类生物合成前体物也是苯丙氨酸和酪氨酸。

👉 在自然界存在较少。

36

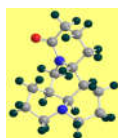
例：1817年即从茜草科植物吐根 *Psychotria ipecacuanha* 中得到的吐根碱（emetine）。



👉 具有催吐、祛痰作用。

37

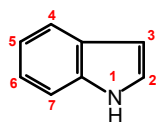
十四、吲哚类生物碱 Indole alkaloids



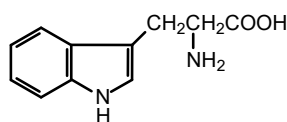
38



此类生物碱是数量最大、结构最复杂的一类生物碱，约占已知生物碱总数的 $\frac{1}{4}$ 。



吲哚 indole



色氨酸 tryptophane

◆ 其生物合成的前体物是色氨酸

- ☞ 此类生物碱多数有显著的生物活性。
- ☞ 此类分子结构极大吸引有机化学家和药物化学家的注意。



39

根据生源途径，
又将吲哚类生物碱分为 5 小类：



1. 简单吲哚类
2. 简单 β -卡波林类
3. 半萜吲哚类（麦角碱类）
4. 单萜吲哚类
5. 双吲哚类



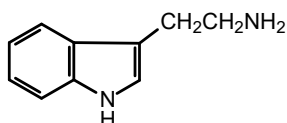
☞ 后面简要介绍

40

(一) 简单吲哚 (simple indole) 类

此类在结构中除吲哚环外无其它杂环。

例：最简单的吲哚类生物碱色胺 (tryptamine)。



 许多神经类药物都是以色胺为母体结构。

41

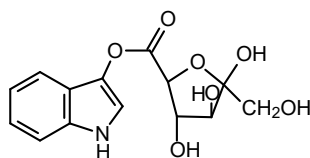
例：存在于豆科植物相思藤 *Abrus precatorius* L. 种子中的相思豆碱 (abrine)。



 具有毒性以及抗肿瘤作用。

42

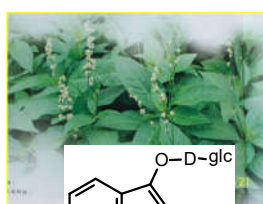
例：存在于菘蓝（茶蓝，板蓝根，*Isatis indigotica* Fortune）中的大青素B（松蓝苷，isatan B）。



☞ 具有清热解毒作用。

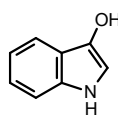
43

例：存在于蓼科植物蓼蓝 *Polygonum tinctorium* Ait中的靛青苷（indican），有抗肿瘤活性。



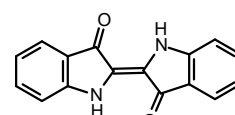
靛青苷
indican

酸水解



吲哚醇
indolol

氧化



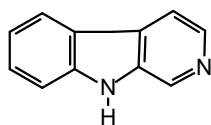
靛蓝
indigo

☞ 靛青苷用酸水解生成吲哚醇，在空气中被氧化成靛蓝。
☞ 靛蓝常用作染料。蓼蓝全草能产生靛蓝~5%。

44

(二) β -卡波林 (β -carboline) 类

结构中含由吡啶并吲哚类生物碱 (pyridoindoles) 的骨架。

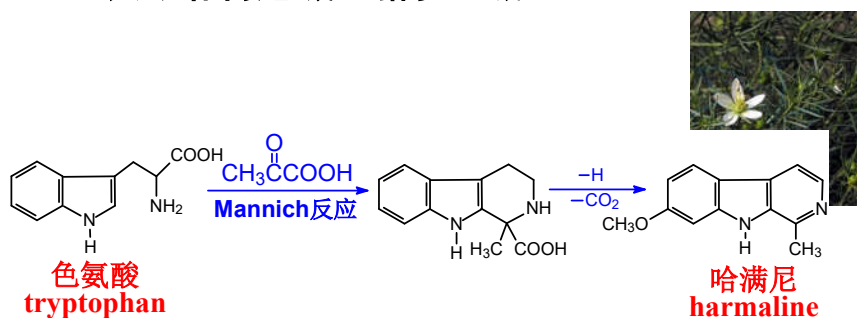


β -carboline

☞ 此类生物碱广泛分布于自然界、动物和人的体液中，具有广谱生物学活性和药理学作用。

45

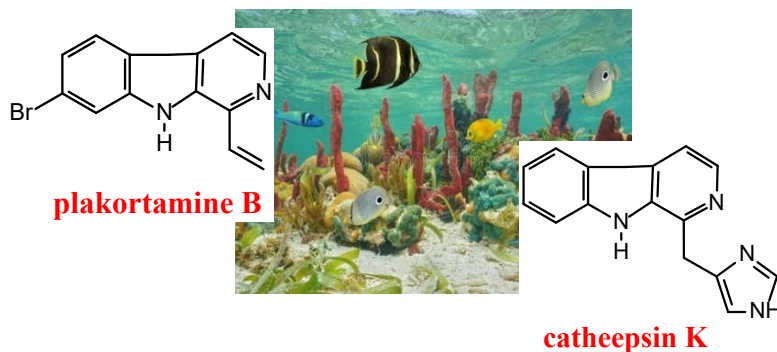
例：存在于蒺藜科骆驼蓬 *Peganum harmala* L. 中的哈满尼碱（骆驼蓬碱，harmaline）。



☞ 有一定的抗肿瘤活性。

46

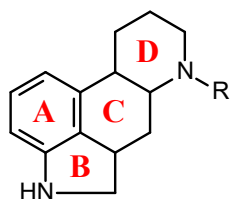
例：从海洋生物海绵 *Plakortis nigra* 中得到的 **plakortamine B**，具有抗肿瘤作用。



例：从海洋生物海绵 *Haplosclerda* 中得到的 **cathepsin K**，可用来治疗骨质疏松症。

47

(三) 半萜吲哚类 (semiterpenoid indoles)
麦角类 (ergot alkaloids)



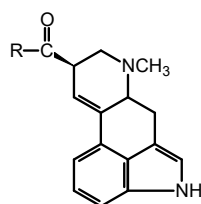
本类分子结构中具有吲哚环并喹啉环构成的四环麦角碱核体系。

☞ **麦角碱核** 从生源上是由MVA（半萜部分）与色氨酸及其衍生物一级环合途径而成。

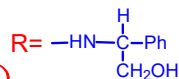
☞ 主要分布在麦角菌中的麦角类生物碱。

48

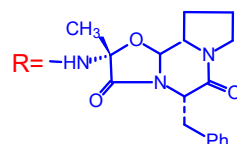
例：分布在麦角菌中的麦角类生物碱。



麦角新碱
(ergometrine)



麦角胺
(ergotamine)



 具有兴奋子宫作用。

49

知识介绍

临床上用药为**麦角新碱马来酸盐**（即：顺-丁烯二酸盐）：是麦角碱类中效果强而毒性较小的生物碱，能迅速刺激子宫收缩，主要用于分娩后刺激子宫收缩、促其复原，并可用于同月经无关的子宫出血，亦可用于治疗偏头痛等。

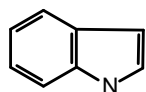
麦角胺酒石酸盐：疗效与麦角新碱相同，但毒性较大，临床上较少用作子宫收缩药品，但对偏头痛有较好的疗效。



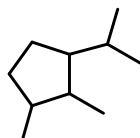
50

(四) 单萜吲哚 (monoterpenoid indole) 类
(裂环烯醚萜吲哚类)

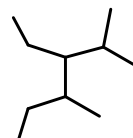
其含有一个吲哚核和一个9或10个C的裂环
 番木鳖萜 (裂环烯醚单萜) 骨架。



吲哚 indole



环烯醚萜 iridoid



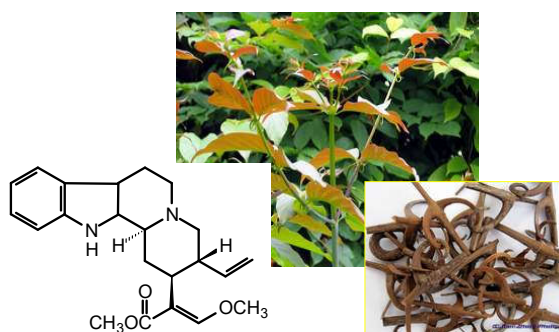
裂环环烯醚萜 secoiridoid

☞ 已知此类碱约 1,100 多个。

☞ 重要代表物：利血平、马钱子碱等。

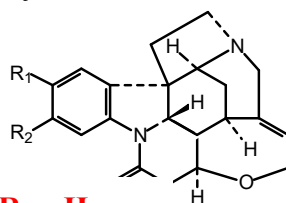
51

例：存在钩藤中的柯南因 (corynantheine)。



☞ 具有镇静、降压等作用。

例：从马钱科植物番木鳖属的种子（马钱子）中提取的 **马钱子碱**（土的宁，strychnine）和**番木鳖碱**（brucine）。



马钱子碱： $R_1 = R_2 = H$

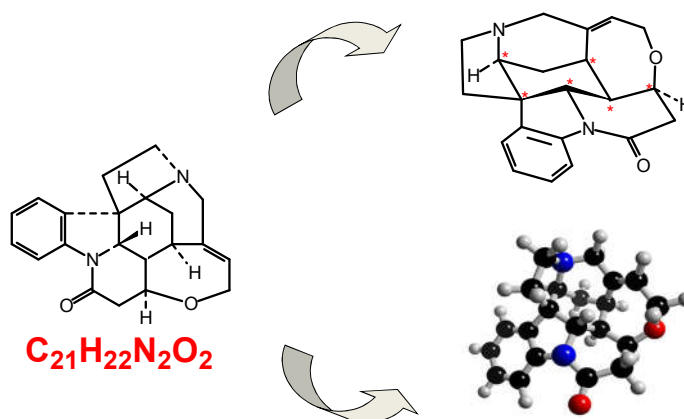
番木鳖碱： $R_1 = R_2 = -OCH_3$



- 👉 **1818**年得到单体。
- 👉 **1946**年Woodward完成结构测定。
- 👉 **1954**年Woodward首次完成全合成。

53

3D model of strychnine



54

知识介绍

马钱子碱、番木鳖碱 味很苦，有剧毒。

☞ 其盐酸盐可作药用。极小剂量作为健胃剂，中剂量作为中枢神经兴奋剂，大剂量可用作苏醒药，但易中毒。

☞ 现常用于杀鼠及捕获皮毛动物。

☞ 在有机合成中常用作拆分剂。



55



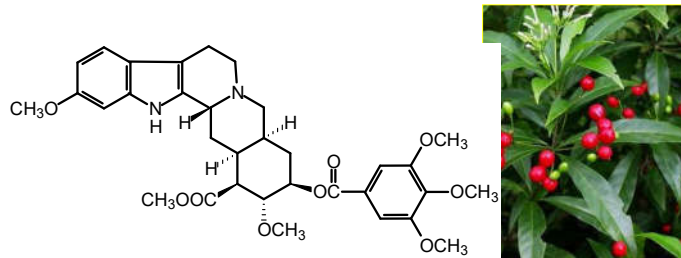
作业：

绘出马钱子碱的化学结构。



56

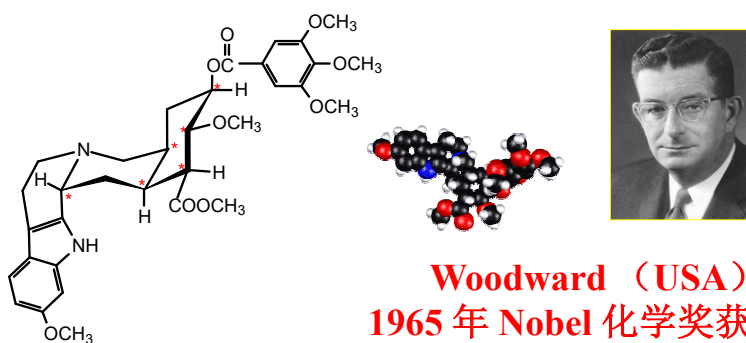
例：从印度萝芙木 (*Rauvolfia serpentina* (Linn.) Benth.ex Kurz) 中提取的 **利血平reserpine**) 。



- ☞ 萝芙木属植物主要生长在热带及亚热带，在我国两广、云南等也生长此属植物。主要含有几十种生物碱，其中有降血压作用的是利血平。
- ☞ 我国目前临床上药物“降压灵”，是国产萝芙木中提取的弱碱性的混合生物碱，能降低血压，减轻症状，作用温和持久，副作用小，对于初期高血压患者比较适用。
- ☞ 药用利血平是从人工培养的萝芙木根中提取得到的。

57



The Stereo Structure of Reserpine





Woodward (USA)
1965 年 Nobel 化学奖获得者

- ☞ 结构中含有吲哚环，呈弱碱性，6个手性碳，理论上应有 2^6 个立体异构体。
- ☞ 1956年由 Woodward 完成全合成。其合成路线比较复杂，合成技巧已达到一定高度的水平。分子中含有多个手性碳，在每一步合成过程中，都要考虑立体定向问题。

58

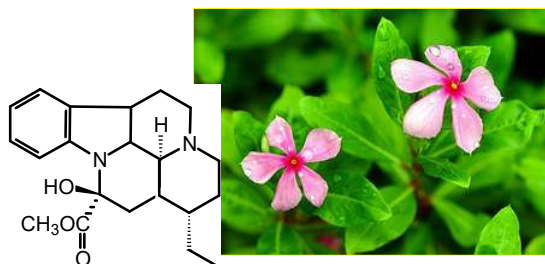


作业：
绘出利血平的化学结构。



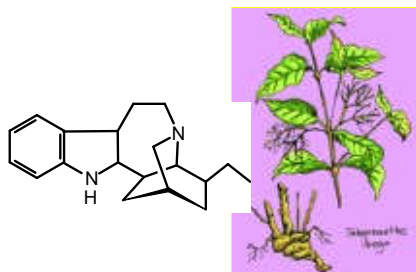
59

例：存在夹竹桃植物长春花 (*Vincaminor* L.)
中的长春胺 (vincamine) 。



👉 脑血管扩张剂和一定的抗癌活性。

例：存在中竹桃科植物依波加木 *Tabernaemontana iboga* 中的依波加明碱（oboganine）。



☞ 具有一定的细胞毒性及心血管扩张作用。

61

（五）双吲哚（bisindole）类

本类分子结构中含有 2 个吲哚骨架。

☞ 可认为是由不同的单萜吲哚类生物碱经分子间缩合而成。

▲ 代表化合物：

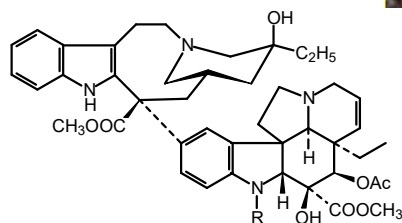
长春碱（vinblastine, VLB）

长春新碱（vincristine, VCR）

☞ 见下页结构 

62

例：从夹竹桃植物长春花 (*Vincaminor L.*) 中得到的长春碱和长春新碱。

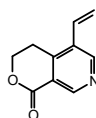


R = CH₃ 长春碱 (vinblastine, VLB)
R = CHO 长春新碱 (vincristine, VCR)

- 👉 1962年报道发现。具有良好的抗癌活性。
- 👉 1989年美国批准长春碱衍生物 (vinorelbine) 上市。已被WHO列为基本药物。

63

十五、萜类生物碱 Terpenoid alkaloids



64

此类生物碱的结构特点：

N 原子在萜骨架的环状结构中或在侧链，以前者数目为多。

☞ 如：中药乌头、附子中所含生物碱大都属于二萜衍生物。

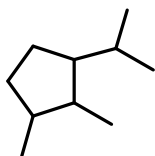
☞ 有的还为具有四环三萜骨架的生物碱。

▶ 生源途径为异戊二烯与氨基酸混合途径。

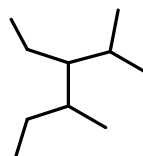
65

(一) 单萜类生物碱 (monoterpenoid alkaloids)

本类主要为由环烯醚萜衍生的生物碱。



环烯醚萜
iridoid



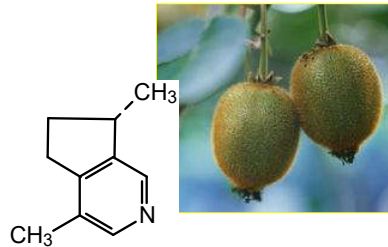
裂环环烯醚萜
secoiridoid

☞ 主要分布在龙胆科植物中，常与单萜吲哚类生物碱共存。



66

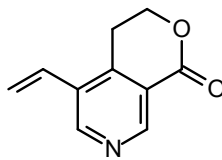
例：从猕猴桃科植物*Actinidia chinensis* Planch. 的成熟果实中得到的猕猴桃碱（actinidine）。



 具有中枢神经麻痹、降压作用。

67

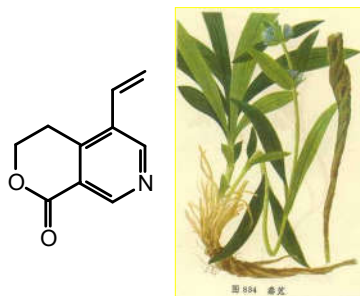
例：肉苁蓉碱（boschniakine）。



 具有滋补身体之作用。

68

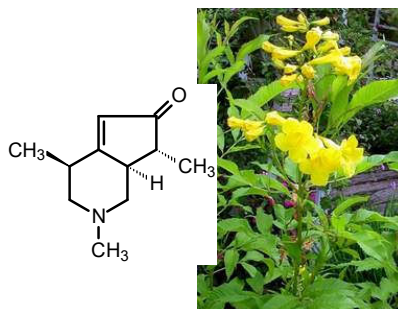
例：从龙胆科植物小秦艽 (*Gentiana dahurica* Fisch.) 分离得到的秦艽碱甲 (龙胆碱, gentianine)。



 具有祛风湿、退虚热、止痛等功效。

69

例：从得到紫葳科植物黄钟花 *Tecoma stans* Juss. 中得到的黄钟花碱 (tecomanine)。



 具有降血糖作用。

70

(二) 倍半萜类生物碱 (sesquiterpenoid alkaloids)

该类生物碱具有倍半萜的骨架。

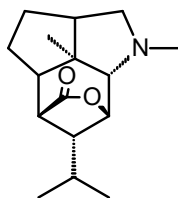
☞ 主要分布在石斛科石斛属
(*Dendrobium.*)、睡莲科萍蓬
草属 (*Nuphar.*) 植物中。



☞ 见下页例

71

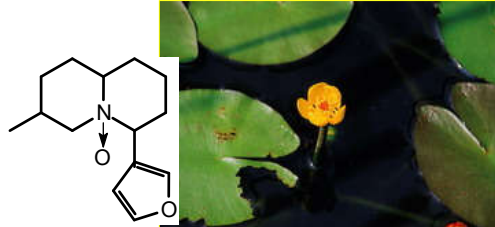
例：从兰科石斛属植物金钗石斛 *Dendrobium nobile* 中分离得到的石斛碱 (dendrobine)。



☞ 具有止痛、解热作用，可降低心率、
血压，减慢呼吸。

72

例：从睡莲科黄萍蓬草 *Nuphar luteum* 中得到的萍蓬定碱（nuphardine）。



☞ 具有一定的免疫活性。

73

(三) 二萜类生物碱 (diterpenoid alkaloids)

包括：

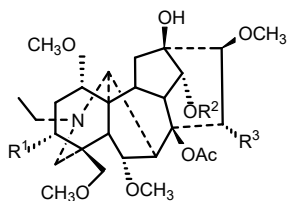
- 去甲二萜类生物碱 (含 19 个C骨架)
- 二萜类生物碱 (含 20 个C骨架)

☞ 此类生物碱要分布在毛茛科乌头属 (*Acontium*) 等植物中。

☞ 为四环二萜或五环二萜分子中，还可能连有β-氨基乙醇、甲胺或乙胺的杂环化合物。

74

例： 乌头属植物乌头（aconite）中得到的生物碱。

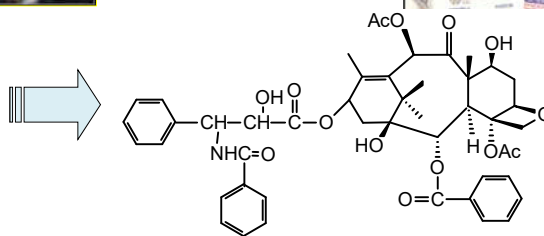


乌头碱 (aconitine) $R^1=R^3=OH$ $R^2=Bz$
 3-乙酰乌头碱 (3-acetylaconitine) $R^1=OAc$ $R^2=Bz$ $R^3=OH$

- ☞ 剧毒。
- ☞ 临床上应用于癌症镇痛等。

75

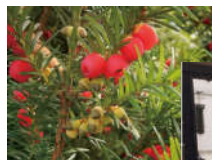
例： 近年来发现的疗效显著的天然抗癌药物
 紫杉醇（Taxol, Paclitaxel）。



- ☞ 1992 年获美国 FDA 批准上市，用于治疗卵巢上皮癌、转移性乳腺癌和小细胞肺癌及头颈部癌。

76

紫杉醇的发现者：



Mansukh C. Wani

Monroe Wall

Plant Antitumor Agents. VI. The Isolation and Structure of Taxol, a Novel Antileukemic and Antitumor Agent from *Taxus brevifolia*^{1,2}

Sir:

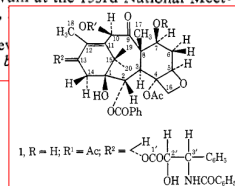
We wish to report on the structure of a novel compound named taxol (1), isolated from the stem bark of the western yew, *Taxus brevifolia*.^{3,4} Taxol has potent

series: M. C. Wani, J. A. Kepler, J. B. S. G. Levine, *Chem. Commun.*, 404 (1970), conducted under Contract No. SA-43-ph-National Service Center, National Cancer

s of Health. X-Ray investigations were ty and were supported by a Duke Endow-

dealing only with the isolation of 1 was M. C. Wani at the 153rd National Meet-

l Society, d from sev a and T. b



► Journal of the American Chemical Society, 1971, 93(9): 2325-2326 in May 5, 1971

JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS

Copyright 2004 by the American Chemical Society and the American Society of Pharmacognosy
Volume 07, Number 2 February 2004

Editorial

Special Issue for Monroe Wall and Mansukh Wani



Figure 1. Dr. Monroe Wall (left) and Dr. Mansukh Wani (right). Photographs by John V. D'Elia (Research Triangle Institute).

We are very happy to bring to our readers this special issue of the Journal of Natural Products which is dedicated to the scientific work on bioactive natural products of the late Dr. Monroe W. Wall and of Dr. Mansukh C. Wani, of Research Triangle Institute, Research Triangle Park, North

carolina. Mansukh and I had (with the latter name known as published) and by the trade name Taxol. As indicated both on our present cover illustration and elaborated in its more detail in this issue, these discoveries have led to the introduction of four cancer chemotherapeutic

★ 2004年，著名的专业期刊Journal of Natural Products曾用社论的方式头版介绍紫杉醇发现者。2004, 67(2):127-128.

课外阅读：

史清文.

天然药物化学史话：紫杉醇

[J]. 中草药, 2011, 42 (10) : 1878-1884.



作者单位：河北医科大学药学院



课外阅读：

史清文, 李力更, 霍长虹, 张婊丽, 王于方.

抗癌药物紫杉醇研发历程的思考与分析

[J]. 医学与哲学, 2010, 31 (6) : 6-8, 14.



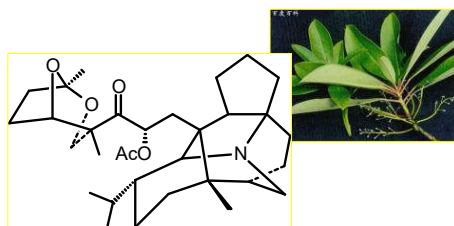
作者单位：河北医科大学药学院



(四) 三萜类生物碱 (triterpenoid alkaloids)

从生源及其骨架上看应归类为三萜生物碱。

例：从交让木 *Daphniphyllum macropodum* Miq. 中得到的交让木碱 (daphniphylline)。




具有清热解毒作用。

81

十六、甾体类生物碱 Steroid alkaloids




82



此类生物碱被认为是天然甾体含N的衍生物，其N原子多数不在甾环中。

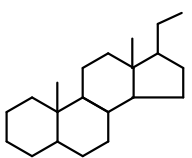
▲ 此类生物碱与萜类生物碱有时统称为**伪生物碱**（pseudo alkaloids）。

☞ 其生源途径非氨基酸途径。

☞ 根据甾核的骨架又分为以下3小类。 

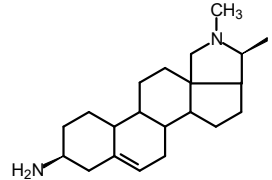
83

(一) 孕甾烷 (C₂₁-甾) 类生物碱
(alkaloids with the C₂₁-carbon skeleton of pregnane)




孕甾烷
pregnane

例:



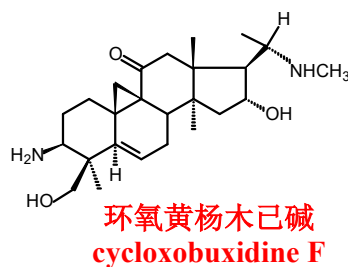
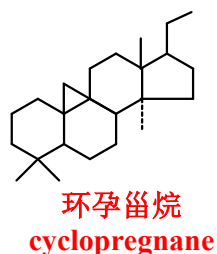
康斯生
consine

☞ 本类主要分布在夹竹桃科植物中，少数分布在黄杨木植物中。 

84

(二) 环孕甾烷 (C₂₄) 类生物碱
(alkaloids with cyclopregnane skeleton)

例:

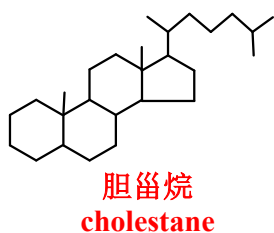


☞ 本类仅分布在黄杨木植物中。



85

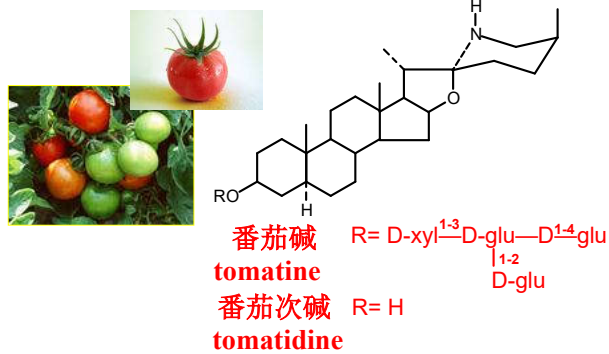
(三) 胆甾烷 (C₂₇) 类生物碱
(alkaloids with the C₂₇-carbon skeleton of cholestane)



☞ 见下页例 

86

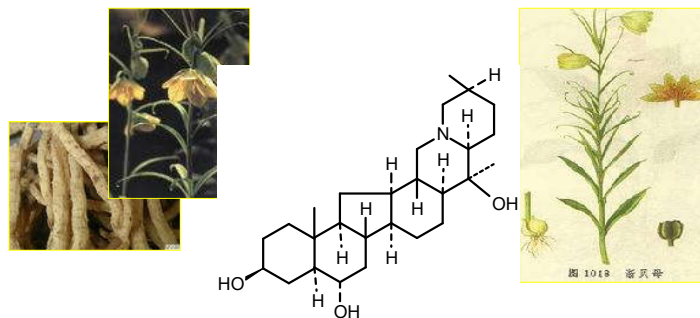
例：茄科植物番茄（tomato）的番茄碱（tomatine）。



- ☞ 是一种植物抗生素，能抑制多种真菌、细菌。
- ☞ 其水解产物苷元为番茄次碱（tomatidine），是合成甾体药物的原料。

87

例：百合科植物浙贝母（*Fritillaria thunbergii*）、川贝母中（*Fritillaria cirrhosa*）分离得到的贝母碱（浙贝甲素，peimine, verticine）。

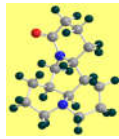


- ☞ 具有镇咳、镇静、平喘、降压等作用。

88



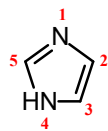
*十七、咪唑类生物碱 Imidazole alkaloids



89

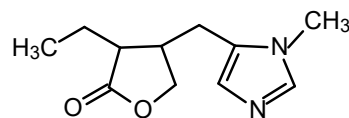


其分子结构中含有咪唑环骨架。



咪唑
imidazole

例：存在于植物毛果芸香中的毛果芸香碱
(pilocarpine)。

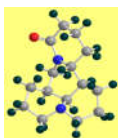


👉 可用于治疗青光眼。

90



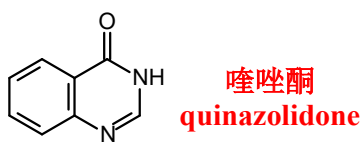
*十八、喹唑酮类生物碱 Quinazolidone alkaloids



91



其分子结构中含有喹唑酮骨架。

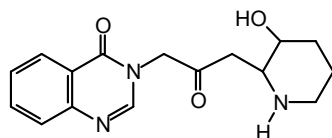


- 👉 此类生物碱较少。
- 👉 著名的常山碱是我国科学家发现的，具有抗疟作用。

👉 见下页介绍

92

例：从我国特有植物黄常山 (*Dichroa febrifuga* Lour.) 根中提取得到的常山碱。



α -常山碱 (α -dichroine)
bp 139~140°C $[\alpha]_D^{20} +6^\circ$



👉 1954 年从其中提取得到几个碱性化合物，其中抗疟效能最强的命名为 α -常山碱，其抗疟活性是奎宁的148倍。

93

中国中药化学的奠基人：赵承嘏教授


药物化学家、中科院学部委员
曾任中科院药物研究所所长



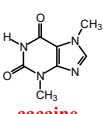
(1885~1966)

👉 赵承嘏教授曾系统研究了雷公藤、细辛、三七、贝母、常山、防己、延胡索、钩吻、莽草、闹羊花等 30 多种中草药的化学成分。

94




*十九、嘌呤及黄嘌呤类生物碱 Purine and Xanthine alkaloids




caffeine

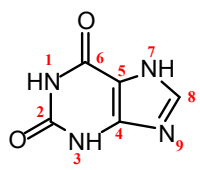
95




其分子中含有嘌呤或黄嘌呤母核结构。



**嘌呤
purine**

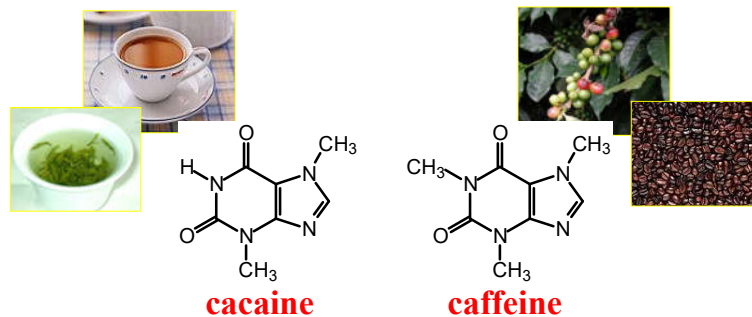


**黄嘌呤
xanthine**

见下页介绍 

96

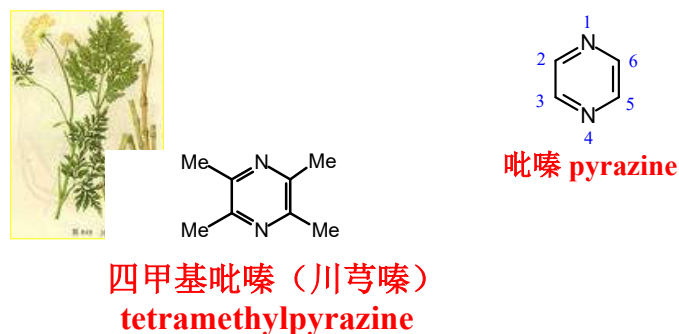
例：可可碱（cacaine）和咖啡因（caffeine）。



- ☞ 可可碱（cacaine）、咖啡因（caffeine）存在于茶叶及可可豆里，少量可刺激神经兴奋。
- ☞ 二者都可用人工方法合成，但大量制备不经济，目前还是由茶叶和可可豆中提取，茶叶中咖啡因的含量有的高达5%。

97

***例：从川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 中分离得到的川芎嗪（tetramethylpyrazine）。**

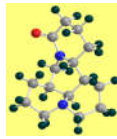


- ☞ 用于治疗各种闭塞性血管疾病。

98



*二十、胍盐类生物碱 Guanidinium alkaloids

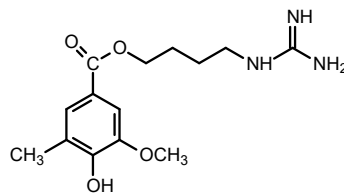


99



此类生物碱结构中含有胍基（guanidyl）。

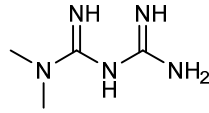
例：存在于植物益母草 *Leonurt heterophyllus* Sweet 中的益母草碱（Iwonurine）。



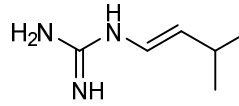
具有刺激子宫收缩作用。

100

例：对天然产物结构修饰而成功的经典降糖药物
二甲双胍（dimethylbiguanide, metformin）。



metformin
二甲双胍



galegine
山羊豆碱 & 植物山羊豆



▲ 1914年得到山羊豆碱，1923年确定结构，1925年完成全合成。

▲ 1922年合成了二甲双胍，1957年被批准上市，至今仍然是临床基础/首选药物。

101

课外阅读：

付炎, 王于方, 吴一兵, 张嫚丽, 霍长虹, 李力更, 史清文*
天然药物化学史话：二甲双胍
[J]. 中草药, 2017, 48(22):4591-4600.



作者单位：河北医科大学药学院

· 专 论 ·

天然药物化学史话：二甲双胍 60 年——山羊豆开启的经典降糖药物

付炎, 王于方, 吴一兵, 张嫚丽, 霍长虹, 李力更, 史清文*
河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

摘 要：二甲双胍是一种天然产物的衍生物，也是治疗 2 型糖尿病的基础药物，其发现源自人们对草药山羊豆及其成分山羊豆碱的长期研究探索。自 1957 年上市后，二甲双胍历经 60 年的发展，至今仍作为一线药物在临床被广泛使用，其多种降糖

Abstract: Metformin, a natural product derivative originated from a herbal medicine named *Galega officinalis*, is a first-line drug for treatment of type 2 diabetes. It has been used for over 60 years and many effects beyond hypoglycemic of metformin have been discovered. This paper reviewed the study and development on metformin, which can provide some references for researchers.
Key words: natural product derivative; metformin; *Galega officinalis* Linn.; type 2 diabetes mellitus; drug development

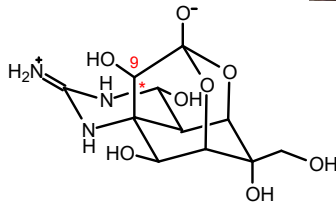
自然界生物在千万年进化过程中合成了数量繁多、来源多样、结构丰富、活性新奇天然产物。人类利用天然产物作为药物来治疗疾病的历史大致可以追溯到距今 4 000 多年前，现在天然产物仍然是发现治疗重大疾病的重要先导化合物的主要来源。随着人们对天然产物合成途径研究的不断深入，以及基因重组技术的广泛应用，天然产物开发又迎来一个新的黄金时期。作为化学和生物学之间一个天然的通道，许多天然产物可直接作为药物，如吗啡、奎宁^[1]、青蒿素^[2]、紫杉醇^[3]、雷帕霉素^[4]等，这些天然产物的发现和使用为人类健康做出了重大贡献，甚至被认为改变了人类历史的发展进程；同时，对天然产物进行结构改造和修饰也是新药开发的重要手段之一。对天然产物进行衍生优化，不仅可以改变化合物的溶解度、稳定性等理化性质来改善其体内动态规律，还可以提高其作为药物的活性与选择性，并降低人体毒性。天然产物作为药物半合成的前体，药物化学合成的模板为药物设计提供了广阔的思路^[5]。

二甲双胍 (dimethylbiguanide, metformin) 是一种天然产物的衍生化合物，也是治疗 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的基础药物，其发现源自人们对草药山羊豆与天然产物山羊豆碱的长期研究探索。自 1957 年上市后，二甲双胍已历

收稿日期：2017-07-19
基金项目：河北省自然科学基金项目 (20164021-Z1、20164021-Z2)、2016 年河北省医药科技研发基金项目 (16450111)、国家自然科学基金项目 (81602978)
作者简介：付炎 (1986-)，男，河北石家庄人，硕士，主要研究方向为天然产物中活性成分研究。
*通信作者：史清文 (1964-)，男，河北沧州人，教授，博士生导师，主要从事天然产物活性成分的研究。
Tel: 0311-86281270 E-mail: shiqingwen@hbmu.edu.cn

102

例：从河豚肝脏中分离出来的著名的海洋生物碱
河豚毒素（tertrodotoxin, TTX）。



- 👉 含有胍基的笼状结构的小分子。
- 👉 具有很强的神经麻痹作用。

课外阅读：

郭瑞霞, 李力更, 王 磊, 吴一兵, 史清文*

天然药物化学史话：河豚毒素

[J]. 中草药, 2014, 45(19):2737-2742.



作者单位：河北医科大学药学院

• 综述 •

天然药物化学史话：河豚毒素

郭瑞霞^{1,2}, 李力更², 王 磊², 吴一兵², 史清文^{2*}
1. 石家庄学院化工学院, 河北 石家庄 050035
2. 河北医科大学药学院, 河北 石家庄 050017

GUO Rui-xia^{1,2}, LI Li-geng², WANG Lei², WU Yi-bing², SHI Qing-wen^{2*}
1. Department of Medicinal Natural Product Chemistry, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, China
2. College of Chemical Engineering, Shijiazhuang College, Shijiazhuang 050017, China

Key words: tetrodotoxin; natural medicines; new drug discovery; asymmetric total synthesis; retrosynthetic analysis

自然界生物在其漫长的进化过程中合成了许多结构新颖、各异的次生代谢产物, 这些次生代谢产物结构的多样性使其不仅具有各种各样的生物活性, 还常常被发现有全新的作用机制。临床上应用的许多药物都直接或间接来源于天然产物, 天然产物已成为发现治疗重大疾病药物或重要先导化合物的主要源泉。天然产物在人类发展史上扮演着十分重要的角色, 曾发现了一些影响人类历史进程和命运的重要分子, 如紫杉醇、银杏内酯、岩沙海葵毒素^[1-3]。河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)是具有非常复杂且新颖、奇特结构以及特殊生物活性的著名小分子天然产物^[4], 其结构的确定、不对称全合成

发现与研究历史, 以纪念这一伟大发现以及为此研究做出贡献的科学家, 同时期望为有关科技工作者以启示。

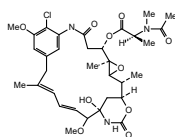
1 河豚鱼简介

河豚 *Musculas fugu* (puffer fish, globefish, balloonfish, 图1), 学名河鲀, 在中国的俗称为肺鱼、刺豚鱼、气鼓鱼、气泡鱼、吹肚鱼、鸡泡鱼、青脚豚等。河豚鱼的种类很多, 一般泛指鲀形目(Tetraodontiformes)中东方鲀属 *Takifugu* 的鱼类, 属下有 25 种, 从北纬 45° 到南纬 45° 都有分布, 此属鱼类遇到危险时, 会以 TTX 抵抗敌人。很久以前人们就发现河豚鱼味鲜美, 但是食用后很可能会致食用者死亡, 所以在中国、日本等地是禁止食用的。很多海洋食品中毒事件都与 TTX^[5]、河豚

TX) 是具有非常复杂研究的伟大成就之



***二十一、肽类及大环内酯类生物碱**
Peptide & Macrolide alkaloids



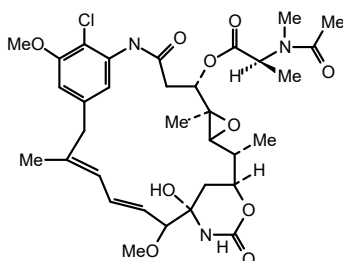
105



此类生物碱在**植物**中不多见，
 在海洋生物中有较多发现。




例：从美登木 *Maytenus hookeri* 中分离得到的
 的美登木碱（**maytensine**）。




具有高效低毒的抗癌活性。

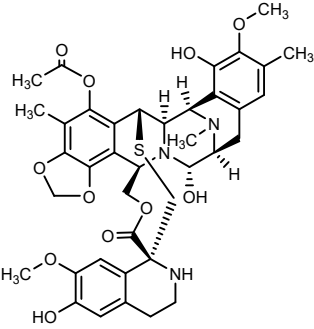
106

 **大环内酯生物碱** 是常见的一类海洋天然产物。

▲其特点是结构中含有8~68元不等内酯环。

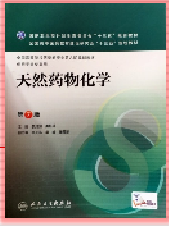
例：从加勒比海红树海鞘 *Ecteinascidia turbinata* 中分离出的 **Ecteinascidin-743 (Et-743)**，为复杂的四氢异喹啉大环内酯生物碱。

 对直肠癌、乳腺癌、肺癌、黑色素瘤等有显著疗效。



107

详见教材：第10章 海洋天然产物



课外阅读：

[1] 史清文*, 霍长虹, 李力更, 张嫚丽.
海洋天然产物化学研究的历史回顾
[J]. 中草药, 2009, 40(11): 1687-1695.

[2] 史清文*, 李力更, 王于方, 霍长虹, 张嫚丽.
海洋天然产物化学研究新进展
[J]. 药学学报, 2010, 45(10): 1212-1223.

作者单位：河北医科大学药学院

108

本章目录

第1节 概 述

第2节 生物碱的生源及分类

👉 第3节 生物碱的理化性质

第4节 生物碱的提取与分离

第5节 生物碱的结构测定



(PPT next)

109